



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Portugal

Santos Gonçalves, André Filipe dos  
Aderência ao tratamento da asma

Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XVI, núm. 1, enero-febrero, 2010, pp. 117-131  
Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169720111007>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Artigo de Revisão

## Review Article

André Filipe dos Santos Gonçalves<sup>1</sup>

### Aderência ao tratamento da asma

### *Asthma treatment adherence*

Recebido para publicação/received for publication: 09.06.08  
Aceite para publicação/accepted for publication: 09.07.17

#### Resumo

A asma é uma doença crónica muito prevalente na população, caracterizada por obstrução reversível das vias respiratórias. Vários estudos mostraram que há um controlo inadequado da doença, e uma das principais razões para isso é a falta de aderência à terapêutica. A não aderência à terapêutica pode ser não intencional ou intencional, e as causas podem ser intrínsecas às motivações, crenças e conhecimentos dos doentes, ou inerentes ao próprio tratamento. As razões para a não aderência são: não compreensão dos objectivos da terapêutica; não compreensão da gravidade da doença; medo relacionado com o uso dos fármacos; factores psicológicos, como depressão; complexidade dos esquemas terapêuticos; e dificuldades associadas às vias de administração, principalmente a inalatória.

#### Abstract

Asthma is a very prevalent chronic disease in the general population, characterized by reversible obstruction of respiratory airways. Multiple studies demonstrate an improper control of the disease, and one of the main reasons for that is reduced adherence to treatment. Non-adherence can be classified as non-intentional or intentional, and the causes can be related to the motivations, beliefs and knowledge of the patient or due to the therapeutic regimen. The reasons for non-adherence are non-comprehension of the treatment goals; non-comprehension of disease severity; fears related to drugs; psychological conditions such as depression; complexity of treatment regimen; difficulties with administration route, mainly inhaler.

<sup>1</sup> Estudante do 6.º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/6<sup>th</sup> year medical student

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Director: Prof. Doutor José Agostinho Marques Lopes  
Al. Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto  
Portugal  
e-mail: and\_go\_@hotmail.com

Reconhecendo estes factores como causa de não aderência, há estratégias que devem ser consideradas: estabelecer uma boa comunicação médico-doença; educar sobre a asma; planear o seguimento médico regular; simplificar o esquema terapêutico.

A promoção da aderência ao tratamento da asma é importante para conseguir um melhor controlo da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao doente e, simultaneamente, redução dos custos associados à doença.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (1): 117-131**

**Palavras-chave:** Asma, tratamento, aderência.

After recognizing these issues as cause of non-adherence, different approaches should be considered: set up a good physician-patient communication; promote asthma education; schedule regular appointments; simplify therapeutic regimen.

It is important to promote adherence to achieve a good asthma control, and consequently a better quality of life and reduction of asthma associated costs.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (1): 117-131**

**Key-words:** Asthma, treatment, adherence.

## Introdução

A asma é uma doença inflamatória crónica associada a hiperreactividade das vias aéreas, com episódios recorrentes de obstrução reversível das mesmas, causando sibilância, dispneia, aperto torácico e tosse<sup>1</sup>.

A asma é uma das doenças crónicas mais prevalentes em todo o mundo, sendo que a Europa Ocidental tem uma das prevalências mais altas: 13,0% entre as crianças e 8,4% entre os adultos<sup>2,3</sup>.

O tratamento da asma envolve dois tipos de fármacos:

- fármacos de controlo (por exemplo, corticosteróides inalatórios (ICS)), que devem ser tomados diariamente para manter a asma sobre controlo, principalmente pelo seu efeito anti-inflamatório;
- e fármacos para alívio rápido dos sintomas [como agonistas dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos de curta duração de acção (SABA)]

que devem ser usados nas exacerbações para reverter a broncoconstricção e, assim, aliviar os sintomas<sup>1</sup>.

A *Global Initiative For Asthma* (GINA)<sup>1</sup> define 6 objectivos para um controlo adequado da asma:

- 1 – sintomas diários mínimos ( $\leq 2$  vezes/semana);
- 2 – ausência de limitações nas actividades diárias (incluindo exercício físico);
- 3 – ausência de sintomas nocturnos ou despertar causado pela asma;
- 4 – necessidade mínima de recurso a agonistas  $\beta_2$  ( $\leq 2$  vezes/semana);
- 5 – PEF (*peak expiratory flow*) normal ou próximo do normal;
- 6 – ausência de exacerbações.

Vários trabalhos<sup>4,5,6</sup> mostraram que parte da população estudada tinha um nível inade-

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

quadro de controlo da asma, continuando a ter sintomas, ficando assim aquém dos objectivos propostos pela GINA<sup>1</sup>.

Uma das principais razões para o controlo inadequado da asma é a deficiente aderência ao tratamento por parte dos doentes<sup>7</sup>. Como ficou demonstrado em vários estudos, a não aderência à terapêutica na asma está associada a pior controlo da doença e, consequentemente, a maior morbidade e mortalidade<sup>8-14</sup>.

Este trabalho tem como objectivo abordar razões que permitam compreender a aderência diminuída ao tratamento da asma e, a partir destas, expor estratégias e a sua eficácia para resolver este problema.

### Aderência ao tratamento

Aderência ao tratamento (em inglês: *adherence*) é definida como a medida em que o comportamento do doente corresponde às recomendações concordadas com o prescriptor. Este termo foi implementado como alternativa ao vocábulo inglês *compliance* numa tentativa de realçar a liberdade de decisão do doente em aderir às recomendações médicas e de que o doente não deve ser culpabilizado pela falha na aderência. No fundo, aderência expande a definição de *compliance* por relevar a necessidade de concordância entre as duas partes, e não a imposição de uma sobre a outra<sup>15</sup>.

A não aderência ao tratamento na asma está bem documentada. As taxas de aderência variam de menos de 30% até 70-80%, com menos de 50% das crianças a aderirem aos esquemas de medicação inalatória prescritos<sup>16-20</sup>.

Estes dados estão de acordo com os obtidos em grandes estudos sobre o controlo da asma. No estudo AIRE (*Asthma Insights and*

*Reality in Europe*)<sup>4</sup>, realizado em 1999, verificou-se que apenas 63% dos asmáticos tinham usado medicação de alívio rápido e 23% ICS. O estudo AIR (*Asthma Insights and Reality*)<sup>5</sup>, de 2004, mostrou que o uso de ICS era de 26% na Europa Ocidental. O estudo INSPIRE (*International Asthma Patient Insight Research*)<sup>6</sup>, de 2006, mostrou que 74% dos doentes usavam diariamente SABA, apesar da prescrição de medicação de controlo.

Na literatura, frequentemente classifica-se a não aderência em não intencional e intencional<sup>21</sup>. Para além do interesse de classificação, esta divisão é também importante para definir as estratégias para ultrapassar a não aderência (ver à frente).

A não aderência não intencional ocorre quando o doente, apesar da sua intenção de tomar a medicação como prescrita, é impedido de o fazer. Como exemplos temos:

- não compreensão do esquema prescrito;
- barreiras linguísticas;
- uso incorrecto do inalador<sup>21</sup>.

A não aderência intencional ocorre quando o doente decide não tomar a medicação ou tomá-la de forma diferente das recomendações, isto é, o doente comprehende a terapêutica, mas não a segue. Como exemplos deste tipo de não aderência temos:

- crenças do doente (medicação desnecessária, ineficaz, receio de efeitos adversos);
- custos da terapêutica;
- esquecimento;
- *stress* e estilo de vida ocupado;
- esquemas terapêuticos complexos;
- factores psicológicos (por exemplo, depressão)<sup>21</sup>.

De seguida serão explorados de forma mais detalhada os factores e barreiras que levam a uma aderência inadequada ao tratamento da asma. Os factores associados a não aderência serão agrupados em inerentes ao doente e inerentes à terapêutica devido às especificidades de cada um destes grupos.

### Factores associados a não aderência inerentes ao doente

#### Género

Há evidência na literatura a sugerir que o sexo feminino está associado a menor aderência ao tratamento. Por exemplo, Williams *et al.*<sup>22,23</sup>, em dois estudos de 2007, mostraram que o sexo feminino é factor de risco para não aderência ao tratamento da asma. Mas esta associação não é unânime. Por exemplo, Naleway *et al.*<sup>24</sup>, num estudo de 2006, não encontraram diferenças de género na aderência. Num estudo realizado com idosos verificou-se que o género não parece influenciar a aderência depois dos 60 anos<sup>25</sup>.

#### Raça

Os doentes de raça negra têm menor aderência à terapêutica da asma, e isto mantém-se verdadeiro, mesmo após controlo para nível socioeconómico e outros factores<sup>22,23,26</sup>.

#### Nível socioeconómico

Não há unanimidade sobre a relação entre o nível socioeconómico e a aderência ao tratamento na asma.

Vários estudos mostram que baixo nível sócio económico está associado a não aderência médica na asma<sup>22,20,27</sup>.

No contexto social, é de referir que uma família numerosa e um ambiente doméstico caótico têm um impacto negativo na aderência à terapêutica<sup>28</sup>. Segundo Wamboldt *et al.*<sup>29</sup>, níveis elevados de organização e coesão familiar aumentam a adesão da criança à terapia, enquanto conflitos familiares e desaprovação estão associados a aderência problemática.

Szilagyi *et al.*<sup>30</sup> afirmaram, contudo, que em geral o estatuto socioeconómico não prediz claramente as taxas de aderência. A aderência está apenas positivamente correlacionada com o rendimento quando o doente paga pelo tratamento, e pode ser aumentada oferecendo cuidados adequados grátis aos doentes com baixo rendimento familiar.

#### Idade

Em crianças, vários estudos mostraram que com o aumento da idade há uma diminuição da aderência. McQuaid *et al.*<sup>31</sup> verificaram que a idade tinha uma associação negativa com aderência, numa amostra de crianças com idades entre 8 e 17 anos. Labrecque *et al.*<sup>32</sup> encontraram um uso apropriado mais alto da terapêutica entre as crianças mais novas. Jónasson *et al.*<sup>33</sup> verificaram que no grupo de crianças mais velhas havia menor aderência do que no grupo de mais novas.

Em adultos, Horne e Weinman<sup>34</sup> constataram que o aumento da idade tinha uma associação positiva com aderência. Contudo, num estudo com doentes idosos mostrou-se que indivíduos com mais de 60 anos têm menor aderência à medicação para a asma<sup>25</sup>.

Os factores supracitados são apenas correlações e não implicam necessariamente uma

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

relação causal. Mas ter presentes estas correlações pode ajudar o clínico a identificar a não aderência como causa potencial de terapêutica ineficaz em alguns doentes<sup>26</sup>.

### Factores psicológicos

Depressão, sintomas depressivos e ansiedade podem aumentar a não aderência e, consequentemente, aumentar os sintomas e piorar a qualidade de vida<sup>36-40</sup>.

Segundo Smith *et al.*<sup>37</sup>, doentes com sintomas depressivos tinham um risco cinco vezes maior de usar menos de metade da medicação prescrita para a asma. Como razões possíveis para a fraca aderência nesta população, apontaram: apatia, pessimismo, défice de atenção e sensibilidade aumentada a efeitos laterais<sup>37</sup>.

### Medos relacionados com a medicação

Quando se fizeram entrevistas de resposta aberta em asmáticos, verificou-se que o medo dos efeitos laterais da medicação era uma razão importante para a não aderência ao tratamento da asma<sup>41</sup>. Outras razões apontadas para não aderência foram: medo de dependência, medo de perder a identidade, medo de serem rotulados como tendo uma doença crónica, falta de confiança no médico prescritor e nas empresas farmacêuticas<sup>41</sup>.

Apesar de os ICS serem geralmente seguros quando usados nas doses recomendadas, a verdade é que a preocupação dos doentes com os efeitos laterais destes fármacos tem sido consistentemente associada a fraca aderência<sup>34,42,43</sup>. Chambers *et al.*<sup>44</sup> constataram que os doentes referiam como motivos para a não aderência a crença de que os ICS eram desnecessários quando assintomáticos e a preocu-

pação com possíveis efeitos laterais. Horne e Weinman<sup>45</sup> mostraram, relativamente às taxas de aderência, que havia uma variação considerável nas crenças dos doentes sobre a necessidade de ICS, e cerca de um terço tinha preocupações importantes sobre os efeitos laterais dos ICS (não necessariamente relacionadas com experiência real, mas antes com crenças sobre a relação entre o uso regular e dependência ou outros efeitos laterais). Nesse mesmo estudo mostrou-se também que os doentes com maiores dúvidas sobre a necessidade de ICS, junto com a maioria das preocupações, tinham taxas mais altas de não aderência; o contrário também era verdade<sup>45</sup>.

Apesar desta evidência, Riekert *et al.*<sup>46</sup> demonstram que os médicos tendem a subestimar os medos dos doentes relativamente aos efeitos laterais e altas doses diárias. Face a estes dados, os clínicos precisam de contrapor as dúvidas dos doentes sobre a necessidade do tratamento e preocupações relacionadas com o mesmo<sup>15</sup>, de forma a tentar melhorar a aderência ao tratamento (ver à frente).

É de referir um estudo de 2007<sup>7</sup> que demonstrou uma associação positiva entre o uso de ICS e aderência ao tratamento (indivíduos usando ICS tinham probabilidade significativamente maior de manterem a aderência). Isto mostra que os medos sobre os efeitos laterais dos ICS podem ser ultrapassados, provavelmente pela percepção dos benefícios de tomar os medicamentos e pela informação apropriada<sup>7</sup>.

### Incompreensão dos objectivos do tratamento

Há dados a sugerir que alguns doentes simplesmente não acreditam que as medicações de controlo na asma sejam úteis<sup>41</sup>. Isto pode

ser compreendido tendo em vista que as medicações de controlo não proporcionam alívio imediato dos sintomas<sup>35</sup>.

Esta falta de compreensão sobre a necessidade de tratamento a longo prazo leva a aderência diminuída<sup>47</sup>. Por exemplo, Farber *et al.*<sup>48</sup> verificaram que 23% dos pais não compreenderam o papel dos ICS, acreditando que era para o tratamento dos sintomas após estes terem ocorrido, e não para a sua prevenção – isto está associado a diminuição da aderência ao seu uso diário.

### Gravidade da doença

Como ficou demonstrado em vários estudos, a percepção da gravidade da asma pelo doente difere em muito da gravidade dos sintomas avaliada por critérios objectivos. Por exemplo, no estudo AIRE<sup>4</sup>, 50% dos doentes que referiam sintomas graves persistentes consideravam a sua asma completamente ou bem controlada. Os estudos AIR<sup>5</sup> e INSPIRE<sup>6</sup> apresentaram resultados sobreponíveis. Num outro estudo<sup>49</sup>, 58% dos doentes, antes de lhes serem mostrados os objectivos das *guidelines* GINA no tratamento da asma, referiam estar satisfeitos com o nível de tratamento da asma; isto caiu para 33% após verem os objectivos do tratamento.

Segundo Williams *et al.*, doença menos grave está associada a maior não aderência à terapêutica prescrita<sup>22</sup>, logo esta discrepancia entre a percepção e a gravidade da asma coloca uma barreira significativa à aderência<sup>36</sup>; já que os doentes que se sentem bem com a sua asma, preferem tomar a medicação com base nas necessidades, em vez da medicação de controlo para prevenir os sintomas.

O subestimar da gravidade da doença conduz à falta de confiança na medicação pres-

crita e, consequentemente, à redução da aderência<sup>50</sup>.

### Factores associados a não aderência inerentes à terapêutica

#### Complexidade dos esquemas terapêuticos

A complexidade dos esquemas terapêuticos constitui uma barreira significativa à aderência às medicações no tratamento da asma<sup>36</sup>. A complexidade dos esquemas terapêuticos na asma depende de: 1) frequência de administração; 2) número de fármacos prescritos; e 3) número de dispositivos inaladores<sup>51</sup>.

#### Frequência de administração

A aderência à terapêutica foi relacionada com a frequência com que os fármacos têm que ser tomados, sendo maior a aderência para menor número de tomas diárias. Coutts *et al.*<sup>52</sup> demonstraram, com ICS, um aumento da taxa de aderência de 59 para 96,3% através da redução do número de administrações diárias de 3 para 1 vez por dia. Mann *et al.*<sup>53</sup> mostraram que com 4x/dia a aderência era menor do que com 2x/dia. Purucker *et al.*<sup>54</sup>, contudo, referem não existir vantagem em termos de aderência entre ICS administrados 1x/dia e 2x/dia, havendo uma grande desvantagem com a monoterapia diária, pelo que os autores desaconselharam o uso desta. Outro estudo corrobora esta ideia, afirmando que, apesar de a aderência ser menor para esquemas mais complexos, a não aderência significativa mantém-se mesmo quando a frequência de administração é diminuída<sup>55</sup>.

É de referir que, apesar de a terapêutica administrada 1x/dia promover a aderência, o

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

controlo da asma a longo termo geralmente é pior do que para os doentes com 2x/dia<sup>56</sup>.

### ***Tipo de fármacos***

A aderência aos ICS é geralmente pior do que aos broncodilatadores (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos), como ficou bem patente nos estudos AIRE, AIR e INSPIRE<sup>4,5,6</sup>. Isto foi atribuído à ausência de alívio imediato ou de efeito perceptível com os ICS, em comparação com SABA<sup>57</sup>. O estudo INSPIRE<sup>6</sup> mostrou mesmo que, apesar de a maioria dos doentes reconhecer os sinais precoces de exacerbação, a resposta mais comum aos sinais era aumentar o uso de agonista  $\beta_2$  de curta duração de ação (apesar da terapêutica de controlo prescrita), com os ICS a serem usados num nível muito menor e apenas quando os sintomas eram graves.

Milgrom *et al.*<sup>10</sup> verificaram que a medicação era tomada na altura certa como prescrito mais vezes com agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos que com ICS. Bender *et al.*<sup>58</sup> também encontraram maior aderência com agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos do que com ICS. Deve-se notar que nestes estudos os agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos eram provavelmente SABA, embora os fármacos não tenham sido identificadas – não está claro se seriam encontrados resultados similares se a aderência com ICS fosse comparada com LABA (agonistas dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos de longa duração de ação).

### ***Número de dispositivos inaladores***

A evidência sugere que a preferência por um inalador específico conduz a melhoria da aderência à terapêutica<sup>59,60</sup>.

### **Dificuldades com as vias de administração**

A via de administração preferencial na grande maioria dos doentes asmáticos assintomáticos é a inalatória devido a: eficácia, baixo risco de efeitos laterais e actividade local da medicação<sup>1</sup>. Contudo, os doentes preferem a administração por via oral à via inalatória na asma<sup>61-65</sup>.

Kelloway *et al.*<sup>61</sup> mostraram uma melhor aderência com administração por via oral (teofilina) do que com fármacos inalatórios (ICS), com número semelhante de administrações diárias.

Outros estudos<sup>63-65</sup>, comparando aderência dos doentes à terapêutica oral *versus* inalatória, encontraram resultados sobreponíveis. Contudo, nestes estudos – ao contrário do estudo de Kelloway *et al.*<sup>61</sup> – havia algum confundimento dos resultados entre a via de administração e a frequência de administração, já que as drogas inalatórias tinham uma maior frequência de administração (o que como já vimos está associado a menor taxa de aderência).

### **Dificuldade em usar medicamentos por via inalatória**

Os doentes têm problemas em aderir à terapêutica de controlo com dispositivos inalatórios<sup>35</sup>. O treino inadequado da técnica inalatória leva à diminuição da aderência<sup>47</sup> – se os doentes não dominarem a técnica inalatória, isto é, se a técnica não for realizada correctamente, a medicação não vai ser eficaz, e isto leva a baixa aderência<sup>66,67</sup>. A incapacidade de coordenar a inalação e accionamento do *metered dose inhaler* (MDI) e a incapacidade de inspirar com força suficiente o *dry powder inhaler* (DPI) são exemplos de dificuldades associadas aos inaladores<sup>68</sup>.

Apesar de o *press and breath* parecer simples com o uso de MDI, muitos doentes não têm a coordenação necessária entre accionar e começar uma inspiração lenta<sup>67</sup>. Os DPI podem remover a necessidade de coordenação mão-respiração necessária para os MDI, pois são accionados pela respiração. Há estudos a mostrar que o uso de DPI está associado a melhoria da aderência em comparação com o MDI-padrão<sup>69</sup>, contudo um estudo realizado por Melani *et al.*<sup>70</sup> encontrou percentagens similares de uso reduzido pelos doentes de MDI em comparação com DPI.

O uso de espaçadores para os MDI convencionais optimiza a entrega do fármaco e diminui a complexidade da inalação da medicação<sup>71</sup>. O uso destes dispositivos melhora a aderência em adultos, mas não em crianças<sup>72</sup>.

#### Necessidade de automonitorização

A automonitorização é um componente necessário à terapia da asma, sendo recomendado o uso de PEF em casa para monitorizar o tratamento da asma<sup>1</sup>.

Ohm *et al.*<sup>73</sup> mostraram que doentes com variações superiores a 20% nas suas medições de *peak flow* tinham maior probabilidade de de aderirem à terapêutica. Uma razão possível para isso é que os doentes com maior variabilidade na função respiratória lembrar-se-iam disto quando anotassem valores anormais no diário. Uma outra razão é que maior variabilidade é um marcador de doença mais grave, a qual está associada a aderência aumentada (ver antes).

Alguns doentes não têm simplesmente capacidade de monitorizar os sintomas, tomar a medicação de alívio sintomático e ajustar as doses de medicação de controlo quando

necessário<sup>36</sup>. Isto conduz a não aderência não intencional.

#### Estratégias para aumentar a aderência

De seguida serão apresentadas estratégias que se podem implementar para tentar aumentar a aderência ao tratamento e as que oferecem melhores resultados e melhor razão custo-benefício.

#### Comunicação

Uma boa comunicação com o doente parece ser essencial para melhorar a aderência à terapêutica da asma<sup>35</sup>. Com uma boa comunicação, os profissionais de saúde podem ser capazes de identificar melhor os problemas com a aderência, identificar razões para a não aderência, e procurar soluções apropriadas. Lewis e Fink<sup>75</sup> defendem que os profissionais de saúde devem ser capazes de ajudar o doente a compreender a doença e a incentivar o *self-management*. Devem endearçar e tentar corrigir as crenças dos doentes que podem diminuir a aderência, como as dúvidas sobre a necessidade de medicação e preocupação sobre os efeitos adversos e dependência<sup>75</sup>. Os médicos devem questionar activamente os doentes sobre as crenças da doença e tratamento, pois apesar das crenças governarem atitudes em relação à terapia, estas crenças não são fundamentadas e podem ser alteradas através da educação e negociação, conduzindo a uma melhor compreensão da asma, que pode promover comportamentos mais adequados e eficazes<sup>45</sup>.

Os doentes com pensamentos positivos sobre a sua medicação aderem mais provavel-

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

mente à terapêutica da asma<sup>7</sup>. Isto sugere que proporcionar ao doente boa informação sobre os riscos e benefícios das medicações de controlo, como ICS, pode conduzir a aderência melhorada à terapêutica.

Existe uma correlação significativa entre a crença dos doentes que têm uma doença grave e melhor aderência aos ICS<sup>74</sup>. Desta forma, Ulrik *et al.*<sup>74</sup> postularam que o facto de os clínicos comunicarem a opinião da gravidade da doença aos seus doentes é uma forma eficaz que pode aumentar a aderência.

A incompreensão de como tomar a medicação de controlo constitui uma barreira à aderência<sup>41</sup>. Por isso, uma forma particular de melhorar a comunicação é incorporar um plano de acção para a asma (um conjunto de instruções específico e detalhado que é dado aos doentes após revisão meticulosa) que dá instruções sobre automonitorização, administração de medicação de controlo e quando usar medicação de alívio sintomático. Van der Palen *et al.*<sup>76</sup> constataram que a aderência à terapêutica melhorou após sessões de educação e *guidelines* escritas sobre como ajustar o plano terapêutico.

Mas, fornecer informação clara, apesar de essencial, não é suficiente para garantir a aderência<sup>77</sup>. Brown<sup>78</sup> sugere que alterar o comportamento de doentes e médicos ao longo do tempo, em particular motivando aqueles a envolverem-se activamente no tratamento da sua asma, pode ser a chave para uma aderência óptima.

### Educação para a asma

A carga da não aderência não intencional pode ser revertida com melhor educação dos doentes, mas continua a ser problemático pôr em prática esta medida<sup>79</sup>.

Segundo Janson *et al.*<sup>80</sup>, um simples programa de educação para a asma pode melhorar significativamente a aderência ao tratamento, e isto correlacionou-se com melhores resultados clínicos. Gallefoss e Bakke<sup>81</sup> também mostraram que a aderência a ICS era maior entre os doentes que participaram em sessões de educação.

Côté *et al.*<sup>82</sup> defendem que, apesar dos programas de educação aumentarem a aderência ao tratamento a curto prazo, não resultaram em alteração no que diz respeito à morbidade. Contudo, este estudo não nega os benefícios dos programas de educação em alguns grupos. De igual forma, Bernard-Bonnin *et al.*<sup>83</sup> mostram que os programas de educação para a asma geralmente não resultam em alterações significativas da morbidade.

A educação do doente permanece um componente importante do tratamento abrangente da asma, mas provavelmente só provoca alterações no grupo daqueles para o qual a falta de informação é a razão primária da não aderência<sup>83</sup>.

### Alertas audiovisuais

Uma das razões da não aderência é o esquecimento por parte do doente.

Charles *et al.*<sup>84</sup> mostraram que um alarme sonoro e visual colocado no MDI melhorava significativamente a aderência à terapêutica com ICS. Contudo, não existem actualmente inaladores com alarme sonoro ou visual disponíveis no mercado.

Como alternativa, pode-se considerar associar o uso do inalador com a medicação de controlo a outra actividade que seja feita aproximadamente com a mesma frequência (p.e., usar o ICS logo após escovar os dentes de manhã e à noite; isto tem ainda a vanta-

gem de estimular a aderência à recomendação de lavar os dentes logo após usar ICS).

### Agendar proactivamente as consultas médicas

Doentes que visitam regularmente o médico têm maior probabilidade de aderirem à medicação da asma<sup>7</sup>. Isto pode dever-se a constante encorajamento ou reforço. As recomendações actuais preconizam um seguimento trimestral<sup>1</sup>.

Um estudo<sup>85</sup> comparou três grupos de doentes que recorreram ao serviço de urgência por crise de asma: doentes com cuidados habituais; doentes com medicações e transporte grátis; doentes com seguimento médico programado. O único grupo que mostrou melhoria da aderência ao tratamento foi aquele com visitas médicas regulares.

Esta evidência é suportada por outro estudo, já referido, que aponta como únicos preditores de aumento da aderência ao tratamento: consultas regulares; e pensamentos positivos sobre a medicação<sup>7</sup>.

O facto de ter um seguimento regular também facilita a comunicação, melhora a educação do doente, ou seja, ajuda a modificar muitos dos factores de risco para a não aderência.

### Terapêutica combinada

Simplificar a prescrição usando terapêutica que combina ICS e LABA no mesmo dispositivo é superior em termos de aderência a usar estes agentes separadamente – os doentes que usavam terapêutica combinada tinham uma taxa de aderência duas vezes superior à dos que usavam os fármacos separadamente ao fim de um ano<sup>86</sup>.

Stoloff *et al.*<sup>87</sup> corroboraram que a combinação de dois fármacos numa única formulação para inalação leva a uma duplicação da taxa de aderência. O mesmo foi encontrado por O'Connor *et al.*<sup>88</sup>.

Usar dispositivos que combinem classes diferentes de fármacos facilita a toma de todas as medicações prescritas, aumentando deste modo especialmente a aderência aos ICS, que geralmente é inferior aos agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (ver antes).

Num estudo de Bosley *et al.*<sup>89</sup> não se verificou uma maior aderência nos doentes usando formulações de combinação, mas estes resultados podem dever-se a terem usado SABA, que requerem uso mais frequente por dia do que agentes de longa duração – e, como já se mostrou, com maior frequência de administração é menor a aderência.

### Conclusão

Vários estudos mostraram uma elevada frequência de não aderência à terapêutica da asma, o que resulta em mau controlo da doença, e, consequentemente, em aumentos da morbidade e mortalidade.

São várias as causas que permitem explicar essa aderência reduzida ao tratamento, como: não compreensão pelo doente da necessidade da medicação, medos relativamente aos efeitos laterais, questões psicológicas, não percepção da gravidade da doença, dificuldades com a adaptação aos esquemas terapêuticos complexos e aos dispositivos inaladores. A demonstração destes factores como causa de não aderência releva a necessidade de estabelecer uma boa comunicação com o doente, informando-o sobre a gravidade da sua doença, a importância da medicação e a importância da monitorização e seguimen-

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

to. Para além de melhorarem a comunicação, os clínicos devem ainda esforçar-se por simplificarem a prescrição e por incentivarem os doentes a serem seguidos regularmente, marcando nova consulta a cada visita.

### Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Dr. José Agostinho Marques Lopes, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pela orientação do trabalho.

### Bibliografia

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA); updated 2008. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (acedido em Fevereiro 2009).
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Steering Committee). Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
3. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9:687-695.
4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-807.
5. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Aller Clin Immunol* 2004; 114:40-47.
6. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 13:6-13.
7. Corsico AG, Cazzoletti L, de Marco R, Janson C, Jarvis D, Zolia MC, Bugiani M, Accordini S, Villani S, Marinoni A, Gislason D, Gulsvik A, Pin I, Vermeire P, Cerveri I. Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. *Respir Med* 2007; 101:1363-1367.
8. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, Crain E, Kruszon-Moran D, Wade SL, Visness CM Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics* 2002; 110:e6.
9. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, Ownby DR, Johnson CC. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Aller Clin Immunol* 2004; 114:1288-1293.
10. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Aller Clin Immunol* 1996; 98:1051-1057.
11. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *New Engl J Med* 2000; 343:332-336.
12. van Ganse E, Hubloue I, Vincken W, Leufkens HG, Gregoire J, Ernst P. Actual use of inhaled corticosteroids and risk of hospitalisation: a case-control study. *Euro J Clin Pharm* 1997; 51:449-454.
13. Osman LM, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Requests for repeat medication prescriptions and frequency of acute episodes in asthma patients. *J Asthma* 1999; 36:449-457.

14. Soussan D, Liard R, Zureik M, Touron D, Rogeaux Y, Neukirch F. Treatment compliance, passive smoking, and asthma control: a three year cohort study. *Arch Dis Childhood* 2003; 88:229-233.
15. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130:65S-72S.
16. Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, McQuaid EL. Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. *J Pediatrics* 2005; 146:177-182.
17. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999; 54:296-300.
18. Taylor DM, Auble TE, Calhoun WJ, Mosesso VN. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999; 116:1638-1645.
19. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connell J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:580-588.
20. Apter AJ, Boston RC, George M, Norfleet AL, Tenhove T, Coyne JC, Birck K, Reisine ST, Cucchiara AJ, Feldman HI. Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: it's not just black and white. *J All Clin Immunol* 2003; 111:1219-1226.
21. Cochrane GM, Horne R, Chaney P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999; 93:763-769.
22. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, Walsh M, Campbell J, Rand CS, Apter AJ, Lanfear DE, Tunceli K, Pladevall M. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *J All Clin Immunol* 2007; 120:1153-1159.
23. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Moon C, Xi H, Krajenta R, Johnson R, Wells K, Booza JC, Tunceli K, Lafata JE, Johnson CC, Ownby DR, Enberg R, Pladevall M. Race-ethnicity, crime, and other factors associated with adherence to inhaled corticosteroids. *J All Clin Immunol* 2007; 119:168-175.
24. Naleway AL, Vollmer WM, Frazier EA, O'Connor E, Magid DJ. Gender differences in asthma management and quality of life. *J Asthma* 2006; 43:549-552.
25. Krigsman K, Moen J, Nilsson JL, Ring L. Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 32:603-611.
26. Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, Fletcher M, Barnes G, Durham SR, Sheikh A. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health-service use: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 365:312-317.
27. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1810-1817.
28. Harrison BDW. Psychosocial aspects of asthma in adults. *Thorax* 1998; 53:519-525.
29. Wamboldt FS, Wamboldt MZ, Gavin LA, Roesler TA, Brugman SM. Parental criticism and treatment outcome in adolescents hospitalized for severe, chronic asthma. *Journal of Psychosomatic Research* 1995; 39:995-1005.
30. Szilagyi PG, Holl JL, Rodewald LE, Shone LP, Zwanziger J, Mukamel DB, Trafton S, Dick AW, Barth R, Raubertas RF. Evaluation of New York State's child health plus: access, utilization, quality of health care, and health status. *Pediatrics* 2000; 105:711-718.
31. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *Journal of Pediatric Psychology* 2003; 28:323-333.
32. Labrecque M, Laurier C, Champagne F, Kennedy W, Pare M, Cartier A. Effect of age on the conformity rate to short-acting-agonist use criteria in asthma. *J Asthma* 2003; 40:829-835.
33. Jónasson G, Carlsen K-H, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Childhood* 2000; 83:330-333.
34. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research* 1999; 47:555-567.
35. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma* 2008; 45:723-729.
36. Baillardini I, Braido F, Giardini A, Majani G, Cacioli C, Rogaku A, Scordamaglia A, Canonica GW. Adherence to treatment: assessment of an unmet need in asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2006; 16:218-223.

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

37. Smith A, Krishnan JA, Bilderback A, Riekert KA, Rand CS, Bartlett SJ. Depressive symptoms and adherence to asthma therapy after hospital discharge. *Chest* 2006; 130:1034-1038.
38. Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T. Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Resp Med* 2007; 101:638-644.
39. Rimington LD, Davies DH, Lowe D, Pearson MG. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients. *Thorax* 2001; 56:266-271.
40. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:899-904.
41. Scherman MH, Löwhagen O. Drug compliance and identity: reasons for non-compliance. Experiences of medication from persons with asthma/allergy. *Patient Education and Counseling* 2004; 54:3-9.
42. Van Grunsven PM, van Schayck CP, van Kollenburg HJ, van Bosheide K, van den Hoogen HJ, Molema J, van Weel C. The role of "fear of corticosteroids" in non-participation in early intervention with inhaled corticosteroids in asthma and COPD in general practice. *Eur Respir J* 1998; 11:1178-1181.
43. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998; 113:587-592.
44. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999; 93:88-94.
45. Horne R, Weinman J. Self regulation and self management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology and Health* 2002; 17:17-32.
46. Riekert KA, Butz AM, Eggleston PA, Huss K, Winkelstein M, Rand CS. Caregiver-physician medication concordance and undertreatment of asthma among inner-city children. *Pediatrics* 2003; 111:e214-e220.
47. Gillissen A. Patient's adherence in asthma. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2007; 58:205-222.
48. Farber HJ, Capra AM, Finkelstein JA, Lozano P, Quesenberry CP, Jensvold NG, Chi FW, Lieu TA. Misunderstanding of asthma controller medications: association with nonadherence. *J Asthma* 2003; 40:17-25.
49. Haughney J, Barnes G, Partridge M, Cleland J. The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment. *Primary Care Respiratory Journal* 2004; 13:28-35.
50. Buxton KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Family Practice* 2000; 17:134-138.
51. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005; 50:1346-1356.
52. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Childhood* 1992; 67:332-333.
53. Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing in compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101:496-499.
54. Purucker ME, Rosebraugh CJ, Zhou F, Meyer RJ. Inhaled fluticasone propionate by diskus in the treatment of asthma. *Chest* 2003; 124:1584-1593.
55. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Therap* 2001; 23:1296-1310.
56. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax* 1995; 50:1270-1273.
57. Wasserfallen J-B, Baraniuk JN. Clinical use of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:177-182.
58. Bender B, Milgrom H, Rand C, Ackerson L. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children. *J Asthma* 1998; 35:347-353.
59. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur Respir Rev* 2005; 14:109-116.
60. Hodder R. Design and interpretation of device preference trials: marketing tools or scientific instruments? *Respiratory Drug Delivery* 2006; 1:19-36.
61. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154:1349-1352.
62. Jones C, Santanello NC, Bocuzzi SJ, Wogen J, Strub P, Nelsen LM. Adherence to prescribed treatment for asthma: evidence from pharmacy benefits data. *J Asthma* 2003; 40:93-101.
63. Sherman J, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Henderles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluti-

- cason in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1464-1467.
64. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, Leff JA. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6 to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Current Medical Research and Opinion* 2001; 17:96-104.
65. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, Estojak J, Bird SR, Hustad CM, Edelman JM. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *J Asthma* 2003; 40:475-485.
66. Blaiss MS. Part II: Inhaler technique and adherence to therapy. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23:S13-20.
67. McFadden ER. Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:278-283.
68. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19:246-251.
69. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metred dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metred dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med* 2003; 97:12-19.
70. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, Aiolfi S, Neri M. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metereddose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004; 93:439-446.
71. Everard ML. Guidelines for devices and choices. *Journal of Aerosol Medicine* 2001; 14:S59-S64.
72. Burgess SW, Sly PD, Cooper DM, Devadason SG. Novel spacer device does not improve adherence in childhood asthma. *Ped Pulmonol* 2007; 42:736-739.
73. Ohm R, Aaronson LS. Symptom perception and adherence to asthma controller medications. *Journal of Nursing Scholarship* 2006; 38:292-297.
74. Ulrik CS, Backer V, Søes-Petersen U, Lange P, Harning H, Plaschke PP. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006; 43:701-704.
75. Lewis RM, Fink JB. Promoting adherence to inhaled therapy: building partnerships through patient education. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7:277-301.
76. van der Palen J, Klein JJ, Rovers MM. Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following a self-management programme in adult asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10:652-657.
77. Weinman J. Providing written information for patients: psychological considerations. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990; 83:303-305.
78. Brown R. Behavioral issues in asthma management. *Ped Pulmonol* 2001; 21:26-30.
79. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews* (<http://www.thecochranelibrary.com>) 2003; 1:CD004107.
80. Janson SL, Fahy JV, Covington JK, Paul SM, Gold WM, Boushey HA. Effects of individual self-management education on clinical, biological, and adherence outcomes in asthma. *Am J Med* 2003; 115:620-626.
81. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2000-2005.
82. Côté J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1509-1514.
83. Bernard-Bonnin A-C, Stachenko S, Bonin D, et al. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:23-41.
84. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:811-816.
85. Baren JM, Boudreaux ED, Brenner BE, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Camargo CA. Randomized controlled trial of emergency department interventions to improve primary care follow-up for patients with acute asthma. *Chest* 2006; 129:257-265.
86. Marceau C, Lemière C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:574-581.

## ADERÊNCIA AO TRATAMENTO DA ASMA

André Filipe dos Santos Gonçalves

87. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Rosenzweig C. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:245-251.
88. O'Connor RD, Rosenzweig, Stanford RH, Gilmore AS, Ryskina KL, Legorreta AP, Stempel DA. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005; 95:535-540.
89. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J* 1994; 7:504-509.